

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

DIE GONADOTROPEN HORMONE, IHRE THERAPEUTISCHE
ANWENDUNG SOWIE DIE HORMONALEN UNTERSUCHUNGS-
METHODEN BEI MÄNNLICHEN FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rudolf Hannwacker
aus
Schweinfurt

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0077

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

DIE GONADOTROPEN HORMONE, IHRE THERAPEUTISCHE
ANWENDUNG SOWIE DIE HORMONALEN UNTERSUCHUNGS-
METHODEN BEI MÄNNLICHEN FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rudolf Hannwacker
aus
Schweinfurt

Würzburg 1958

Referent: Privat-Dozent Dr. med. R. Doepfmer

Korreferent: Professor Dr. med. H. Schuermann

Tag der Promotion:

7.2.58

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität
Würzburg

MEINEM VATER IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die gonadotropen Hormone	2
1. Die einzelnen gonadotropen Hormone	2
2. Chemie und Gewinnung	3
3. Biologische Nachweismethoden und Standardisierung	7
4. Verhalten und Wirkungsweise	12
III. Therapeutische Anwendung von Gonadotropin bei männlichen Fertilitätsstörungen	18
1. Indikation einer Gonadotropin-Therapie	18
a) Chorion-Gonadotropin-Test	18
b) Gonadotropingehalt des Harns	19
c) Hodenbiopsie	19
2. Die zur Verfügung stehenden gonadotropen Hormone	20
3. Therapievorschläge	21
4. Antikörper	25
5. Gefahren der Therapie	26
IV. Kontrollmethoden der hormonalen Therapie	28
1. Methoden der Gonadotropin-Bestimmung im Harn	29
2. Methoden der 17 K-St-Bestimmung im Harn	30
a) Methode nach Zimmermann	31
b) Methode nach Hawk, Oser und Summerson	33
V. Eigene Untersuchungen	36
VI. Zusammenfassung	41
VII. Literaturverzeichnis	I

EINLEITUNG

Die Erforschung der Wechselbeziehung, die zwischen der Hypophyse und den Gonaden besteht, führte zu einer weiten Verbreitung der Geschlechtshormon-Therapie bei Fertilitätsstörungen. Die bis dahin übliche Behandlung mit Schilddrüsenhormon wurde weitgehend durch die Gonadotropin- bzw. Testosteron-Therapie verdrängt. Seit der Entdeckung des Choriongonadotropins im Harn schwangerer Frauen durch ASCHHEIM und ZONDEK (1927) gewann vor allem die Gonadotropintherapie stark an Interesse. Die Berichte über Erfolge, die mit gonadotropen Hormonprodukten bei Fertilitätsstörungen erzielt wurden, sind trotzdem verhältnismäßig spärlich und unterschiedlich.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun an Hand der vorliegenden Literatur ein Überblick gegeben werden über das Verhalten und die Wirkungsweise der gonadotropen Hormone, ihre therapeutische Anwendung bei männlichen Fertilitätsstörungen, sowie einige Kontrollmethoden der hormonalen Therapie.

II. DIE GONADOTROPEN HORMONE.

1) Die einzelnen gonadotropen Hormone.

Die gonadotropen Hormone gehören zur Gruppe der glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens. Sie kommen in der Hypophyse sämtlicher Craniaten vor und haben die Aufgabe, stimulierend auf die Tätigkeit der Keimdrüsen zu wirken. Außer diesem Gonadotropin des Hypophysenvorderlappens sind noch verschiedene gonadotrope Hormone bekannt, die nicht hypophysären Ursprungs sind. Da diese jedoch nicht identisch sind mit den hypophysären Gonadotropinen, scheint zur Besprechung der einzelnen gonadotropen Hormone eine Einteilung, wie sie WERTH veröffentlichte, angebracht.

A) Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens

- a) Das follikelstimulierende Hormon. Abk. FSH; (follicle stimulating hormone). Synonyma: Prolan A, Thylakentrin.
- b) Das interstitialzellen-stimulierende Hormon. Abk. ICSH; (interstitial cell-stimulating hormone) oder LH; (luteinizing hormone). Synonyma: Prolan B, Metakentrin.
- c) Das luteo-mammotrope Hormon. Abk. LMTH
In der Literatur oft als luteotropes Hormon bezeichnet.
Abk. LTH; (luteotrophic hormone). Synonyma: Prolaktin, Mammotropin, Luteotropin.

B) Gonadotrope Hormone nicht hypophysären Ursprungs

- a) Menschliches Choriongonadotropin. Abk. HCG; (human chorionic gonadotropin).
- b) Gonadotropin aus dem Serum trächtiger Stuten. Abk. PMS; (pregnant mare serum gonadotropin). Synonyma: Equine-Gonadotropin.
- c) Gonadotrope Prinzipien, die in Tumoren mit Chorion- oder chorionähnlichen Geweben gebildet werden, wie dem Chorion-epitheliom oder Hodenteratomen.

Das gonadotrope Hormon, welches während der Menopause und nach Kastration vermehrt im Harn auftritt, entspricht der Gruppe A, da es durch eine reaktive vermehrte Hormonabsonderung der Hypophyse zustande kommt. Es stellt also keine gesonderte Hormonklasse dar.

2) Chemie und Gewinnung.

Mit Hilfe der verschiedensten chemischen und physikalischen Forschungsmethoden konnte festgestellt werden, daß die gonadotropen Hormone Eiweißkörper darstellen, also zur Klasse der Proteohormone gehören. Ihr Molekulargewicht schwankt zwischen 800 und 12 000. Da sich jedoch mit Ausnahme des luteotropen Faktors bei allen gonadotropen Hormonen stets auch ein Hexosen- und Aminohexosen-Anteil nachweisen läßt, kann man sie auch den Glykoproteiden zurechnen. Über die Rolle, die der Kohlenhydratanteil im Molekül spielt, herrscht noch keine völlige Klarheit. Während z. B. BENZ dem Kohlenhydrat die Rolle einer prosthetischen Gruppe zuschreibt, sind LI und andere Autoren der Ansicht, daß das Kohlenhydrat im Rahmen des Feinbaues des Moleküls zu einer spezifischen Gruppierung führt, die die gonadotrope Wirksamkeit bedingt.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der hypophysären Gonadotropine kann grundsätzlich die Hypophyse sämtlicher Cranialen verwendet werden. Der Harn gravider Frauen, das Serum trächtiger Stuten oder auch der Harn von Kranken mit hormonbildenden Tumoren, dient als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von gonadotropen Hormonen, die nicht hypophysären Ursprungs sind. HCG kann auch aus dem Choriongewebe der Placenta und aus dem Blut, PMS aus dem Endometrium des Pferdes extrahiert werden.

Darstellung der einzelnen gonadotropen Hormone

FSH, das follikelstimulierende Hormon.

Obwohl schon vor längerer Zeit ein biologisch potenziertes und chemisch weitgehend gereinigtes Hormon dargestellt werden konnte, gelang erst 1949 LI und Mitarbeitern die Reindarstellung FSH. Ausgangsmaterial für die Gewinnung von FSH war die Hypophyse von Mensch, Pferd, Schaf oder Schwein. Sowohl die gefrorene Drüse als auch Azetonrockenpulver wurde benutzt. LI verwendete als Extraktionsmittel für die Reindarstellung von FSH Ca(OH)_2 . Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat wird die Weiterverarbeitung durchgeführt. Der Arbeitsgang muß mehrfach wiederholt werden. Der so erhaltene Rohextrakt wird durch fraktionierte Alkoholfällung gereinigt. Anschließend erfolgt eine weitere Fraktionierung mit Ammoniumsulfat. Das Endresultat ist dann reines FSH, wie die Untersuchung mit chemischen und

physikalisch-chemischen Methoden erweist.

ICSH, das interstitialzellen-stimulierende Hormon.

Der ICSH-Gehalt der Hypophyse ist bei den einzelnen Spezies sehr verschieden; so ist die menschliche und die Affen-Hypophyse äußerst arm, die Schweine- und Schaf-Hypophyse hingegen sehr reich an ICSH. Letztere eignet sich deshalb sehr gut als Ausgangsmaterial für die Hormongewinnung. Gleichzeitig gelang 1939/40 sowohl LI und Mitarb. als auch SHEDLOWSKI und Mitarb. die Reindarstellung von ICSH.

Darstellung nach LI: Ein alkoholischer Extrakt der gefrorenen Drüse dient als Ausgangsmaterial. Der erste Extrakt wird mit Alkohol ausgefällt und der Niederschlag mit Äther oder absolutem Alkohol getrocknet. Es folgt eine Extraktion mit Wasser. Eine Fällung mit Azeton wird angeschlossen. Der Niederschlag wird mit NaCl-Lösung erneut extrahiert und wiederholt einer fraktionierten Ammoniumsulfatfällung im Wechsel mit Dialyse bei variiertem pH unterzogen. Schließlich erfolgt isoelektrische Fällung. Das so gewonnene ICSH vom Schaf oder Schwein hat sich bei der Prüfung mittels Elektrophorese, Ultrazentrifugierung, Dialyse und bei Anwendung spezieller Löslichkeitsteste als homogen erwiesen.

ICSH verschiedener Herkunft ist trotz biologisch gleichsinniger Wirkung chemisch und physikalisch-chemisch nicht identisch. Es handelt sich um differente Eiweißkörper, die sich auch immunologisch eindeutig trennen lassen.

LMTH, das luteo-mammotrope Hormon.

STRICKER und GRUETER entdeckten das LMTH als Faktor des gonadotropen Hormonkomplexes im Hypophysenvorderlappen. Zur Gewinnung werden meist die an LMTH reichen Hypophysen von Schafen bzw. Ochsen verwendet. Extraktionsmittel sind: Verdünnte Säuren, verdünnte Laugen, saures Azeton, 60 bis 70 %iger Alkohol bei pH 9-10 und verdünnte, wässrige Salzlösungen.

Im Gegensatz zu allen anderen gonadotropen Hormonen enthält LMTH keine Hexose bzw. Amino-hexose und auch keine Sulfhydrylgruppe. LMTH verschiedener Herkunft unterscheidet sich im Thyrosingehalt und im Bezug auf

die Löslichkeitsverhältnisse. Obwohl ein "Anti-LMTH" erzeugbar war, gelang es jedoch nicht, immunologisch artspezifische Unterschiede nachzuweisen.

HCG, das menschliche Choriongonadotropin.

Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung von HCG eignet sich am besten der Harn gravider Frauen (größte Ausbeute zwischen dem 60. und 80. Schwangerschaftstag). ASCHHEIM und ZONDEK, die Entdecker des HCG, fällten dieses mittels Alkohol aus dem Harn aus. BACHMANN und WILSON verwendeten Benzoesäure unter Weiterverarbeitung mit Alkohol und Chloroform. Auf diese Weise erreichten letztere 1939 die Darstellung von HCG, welches sich bei der Prüfung mit physikalisch-chemischen Methoden als einheitlich erwies. KATZMANN und Mitarb. berichteten 1943, daß das HCG mittels Adsorption an Permutit in hochgereinigter Form zu gewinnen sei. Ein biologisch hochpotenziertes kristallines HCG stellten CLAEISSON und Mitarb. her, und zwar durch Adsorption an Benzoesäure, Extraktion mit Azeton und Weiterverarbeitung in 80 %igem Alkohol unter Anwendung wechselnder Pufferlösungen.

PMS, das Gonadotropin im Serum trächtiger Stuten.

PMS wird in erster Linie aus dem Serum trächtiger Stuten gewonnen, doch eignet sich auch das Endometrium gut als Ausgangsmaterial. Seit der Entdeckung durch ZONDEK, COLE und HART wurden verschiedene Darstellungsmethoden entwickelt. Das chemisch reinste Hormon stellten 1944 als erste RIMINGTON und ROWLAND dar. Sie gingen wie folgt vor: Entfernung der Serumproteine mittels Metaphosphorsäure; Neutralisation und Adsorption des aktiven Materials an Natrium-Benzolat; Weiterverarbeitung bei pH 4,5 bis pH 7 im Wechsel mittels Alkohol und Azeton; Trocknen des erhaltenen Materials und erneute Verarbeitung mit Alkohol bei wechselndem pH. Das auf diese Weise dargestellte Hormon verhielt sich elektrophoretisch homogen. Prüfungen mit anderen physikalisch-chemischen Methoden erfolgten nicht.

Am Ende dieses Abschnittes soll die Meinung VINCKEs erwähnt werden. Der genannte Autor vertritt die Ansicht, daß FSH und ICSH im Hypophysenvorderlappen nicht getrennt vorkommen. Nach VINCKE sezerniert der

Hypophysenvorderlappen ein einheitliches Gonadotropin, welches sowohl follikelstimulierende als auch luteinisierende Wirkung besitzt. Die Trennung dieses ursprünglich einheitlichen Gonadotropins in FSH und LH bzw. ICSH führt der Autor auf die radikale chemische Behandlung mit stark alkalischen Reagenzien zurück, wie sie bei der Reindarstellung dieser gonadotropen Komponenten zur Anwendung gelangen.

VINCKE weist in diesem Zusammenhange auf den Hypophysenhinterlappen hin, der seiner Auffassung nach ebenfalls ein einheitliches Proteohormon bilden soll, welches sich bei drastischer chemischer Behandlung in zwei verschiedene Komponenten aufspalten ließe.

LMTH, das als dritter gonadotroper Faktor aus dem Hypophysenvorderlappen eliminiert wurde, wird von VINCKE nicht erwähnt.

3) Biologische Nachweismethoden und Standardisierung.

A) Hypophysäre Gonadotropine

Zum Nachweis von FSH und ICSH werden hauptsächlich hypophysektomierte Ratten und Mäuse verwendet. Benützt man infantile Testtiere, so ist nach WERTH die Gefahr gegeben, daß auf dem Umweg über die Gonaden die arteigene Gonadotropin-Produktion in Gang gebracht wird, was leicht zu falschen Ergebnissen führen kann.

Tauben, die sich nicht in der Brut- bzw. Fütterungsperiode befinden dürfen, eignen sich nach den Ausführungen des obengenannten Autors am besten zur Prüfung von LMTH, da Veränderungen am Kropfsackepithel, wie sie nach LMTH-Gaben bei diesen Tieren zu beobachten sind, verhältnismäßig leicht und genau kontrolliert werden können. Testversuche, die mit LMTH an Säugetieren wie Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt wurden, hatten ebenfalls Erfolg, erwiesen sich jedoch als zu kompliziert, um für klinische Routineuntersuchungen in Frage zu kommen.

Prüfungen von FSH

Mehrere direkte und indirekte Methoden, die im folgenden Erwähnung finden, werden von WERTH genannt.

Direkte Methoden:

1) Follikelreifung histologisch kontrolliert.

Die spezifische Wirkung des FSH, nämlich die Follikelreifung, wird nach entsprechender Behandlung der Versuchstiere histologisch kontrolliert. Die Methode hat den Vorteil, daß durch gleichzeitige Beobachtung des Interstitialgewebes Beimischungen von ICSH leicht festgestellt werden können.

Zur Testung erhalten Ratten, die am 26. bis 28. Lebenstage hypophysektomiert worden waren, an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Injektion der zu untersuchenden Zubereitung subkutan. Etwa sechs bis acht Tage nach der Operation der Tiere kann mit dem Versuch begonnen werden.

Eine Ratten-Einheit ist dann diejenige Hormonmenge, die innerhalb von 72 Stunden zur Ausbildung normaler Follikel führt, die histologisch

als solche sichergestellt werden können.

Bei genauer Kenntnis der Reagibilität des Stammes der Testtiere bezeichnet WERTH drei Tiere pro Versuch als ausreichend.

2) Prüfung an der Zunahme des Ovarialgewichtes.

Infantile Ratten erhalten nach EVANS während einer Periode von drei Tagen täglich eine subkutane Injektion des zu testenden Hormonpräparates in Verbindung mit einer genau bekannten Menge von HCG. (HCG wird beigegeben um stärkere Gewichtsausschläge zu erhalten.)

Eine Ratten-Einheit wird definiert als diejenige Dosis FSH, die die HCG-Wirkung auf das Ovar um 100 % verstärkt.

Indirekte Methoden:

WERTH erwähnt hier die Prüfung am Uterusgewicht und das Auslösen der Brunstreaktion; kenntlich am Schollenstadium im Scheidenabstrich.

1) Prüfung am Scheidenabstrich.

6 bis 8 g schwere infantile Mäuse erhalten innerhalb von zwei Tagen sechs subkutane Injektionen der zu testenden Hormonmenge von FSH. Vom dritten Behandlungstag an werden täglich zweimal Scheidenabstriche angefertigt. Die kleinste FSH-Dosis, die bei wenigstens drei von sechs Mäusen die Brunst, kenntlich am Schollenstadium im Scheidenabstrich, erzeugt, entspricht einer Mäuse-Einheit von FSH. Im Rattentest entspricht bei gleichen Versuchsbedingungen eine Ratten-Einheit etwa drei Mäuse-Einheiten.

2) Prüfung am Uterusgewicht.

Infantile Mäuse erhalten an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Injektion des zu testenden FSH-Präparates.

Eine Mäuse-Uterus-Einheit wird dann definiert als diejenige Hormonmenge, die innerhalb 72 Stunden eine Zunahme des Uterusgewichtes um 100 bis 150 % verursacht.

Je Test sind fünf Tiere erforderlich.

Prüfung von ICSH

Direkte Methoden:

- 1) Testung mittels des ICSH-Einflusses auf das Kernchromatingerüst der Interstitial-Zellen und deren Rückbildungsformen nach Hypophysektomie.

SIMPSON, EVANS und LI definieren die Einheit für ICSH als diejenige Hormondosis, die bei am 26. bis 28. Lebenstag hypophysektomierten Ratten, bei täglicher intraperitonealer Injektion an drei aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb von 72 Stunden nach Versuchsbeginn zu einer deutlichen Reaktion am Chromatingerüst der Kerne der Interstitialzellen führt.

- 2) Prüfung am Ovarialgewicht.

Bei dieser Methode muß als vorbereitende Behandlung FSH verabfolgt werden, damit sich ICSH auswirken kann.

Nach FEVOLD erhalten hypophysektomierte Ratten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich einmal subkutan zwei Ratten-Einheiten von FSH zusammen mit dem zu testenden ICSH-Präparat.

Eine Ratten-Einheit ist dann diejenige Dosis, die innerhalb von fünf Tagen eine Zunahme des Ovarialgewichtes erzeugt, welche die von FSH allein verursachte Gewichtszunahme um 100 % übersteigt.

Indirekte Methoden:

Eine Methode bei der man auf die vorbereitende Behandlung mit FSH verzichten kann, gibt FEVOLD an. Die Testung basiert auf der Gewichtszunahme der Vesiculardrüsen unter ICSH-Einfluß.

23 Tage alte männliche Ratten erhalten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich zweimal eine Injektion des zu testenden Hormonpräparates.

Eine Ratten-Einheit ist dann diejenige kleinste Hormonmenge, die zu einer 100 %igen Zunahme des Vesiculardrüsen-Gewichtes führt.

WERTH bezeichnet als großen Nachteil dieser Methode die stark unterschiedliche Reagibilität der einzelnen Rattenstämme. Z. B. soll der SPRAGUE-DAWLEY-Stamm 400 mal stärker reagieren als der LONG-EVANS-Stamm.

Prüfung von LMTH

Wie bereits erwähnt, werden zur Prüfung von LMTH Tauben verwendet, da man feststellte, daß LMTH stimulierend auf das Kropfsackepithel dieser Tiere wirkt. Nach WERTH kann die Testung sowohl am Kropfsackgewicht als auch nach dem Proliferationszustand des Kropfsackepithels erfolgen.

1) Prüfung am Kropfsackgewicht der Taube.

Zwei bis drei Monate alte Tauben erhalten an vier aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Injektion des zu prüfenden Hormonpräparates intrapektoral. 96 Stunden nach Versuchsbeginn werden die Tiere getötet und die stimulierten Kropfsackdrüsen herauspräpariert. Fettgewebe sowie die anhaftende Kropfmilch werden entfernt und die "Drüsen" gewogen.

Eine Tauben-Einheit ist diejenige Hormondosis, die zur Entwicklung von etwa 100 g schweren Kropfsackdrüsen führt. Sie wird als Mittelwert aus einer größeren Versuchsreihe errechnet. Das Kropfsackgewicht steht in linearer Beziehung zum Logarithmus der Dosis, wenn die Gewichtszunahme auf 150 g Körpergewicht berechnet wird.

2) Prüfung nach dem Proliferationszustand des Kropfsackepithels.

Vier Wochen alten Silber-Königstauben wird an vier aufeinanderfolgenden Tagen LMTH subkutan injiziert. Nach Tötung der Tiere werden die gewonnenen Kropfsackepithelien im durchfallenden Licht betrachtet.

Eine Tauben-Einheit von LMTH ist diejenige Hormonmenge, die unter den gegebenen Bedingungen zu einer deutlichen Epithelproliferation führt.

3) Mikro-Methode der Testung von LMTH nach LYONS und PAGE.

An vier aufeinanderfolgenden Tagen werden täglich $0,1 \text{ cm}^3$ der zu testenden Hormonlösung intradermal über dem Kropfsack einseitig injiziert. Am fünften Tag wird die Drüse mikroskopisch auf Stimulation geprüft, wobei die nicht behandelte Seite als Kontrolle dient. Mit dieser äußerst empfindlichen Methode soll der LMTH-Gehalt einer einzigen Rattenhypophyse feststellbar sein.

B) Extrahypophysäre Gonadotropine

Prüfung von HCG

Die Prüfungsverfahren von HCG entsprechen denen, die für ICSH zur Anwendung gelangen, da ja, wie bereits erwähnt, die HCG-Wirkung im wesentlichen eine ICSH-Wirkung ist.

Prüfung von PMS

Die Prüfungsmethoden entsprechen denen eines Hypophysen-Extraktes bzw. den Verfahren der Prüfung von FSH oder ICSH, bei denen eine ergänzende Vorbehandlung mit dem fehlenden Faktor erforderlich ist. Bei PMS kann die Vorbehandlung wegfallen. Bewährt ist die Prüfung am Ovarialgewicht bei der infantilen Maus oder Ratte und Testung am Uterusgewicht von Ratten oder Mäusen.

Internationale Standardpräparate.

Internationale Standardpräparate bestehen nur für HCG und PMS. Die vom National Institute for Medical Research (London) herausgegebenen Standardpräparate wurden durch Mischen der von verschiedenen Arbeitskreisen gelieferten Präparate erhalten. Nach den Beschlüssen der 3. internationalen Konferenz über Standardisierung von Hormonen vom Jahre 1938 ist

1 I. E. = 0,1 mg der von mehreren Stellen geprüften Mischung
(placentäres Gonadotropin bzw. Gonadotropin aus Serum trächtiger Stuten) (Zit. nach VINCKE).

Als Testmethoden werden solche empfohlen, die auf der Feststellung der morphologischen Veränderungen der Keimdrüsen oder auf der Feststellung der sekundären Veränderungen der accessorischen Geschlechtsorgane bei nicht kastrierten Tieren beruhen (VINCKE).

Nach SOFFER ist das aus dem Serum trächtiger Stuten gewonnene Gonadotropin so genormt, daß eine I. E. äquivalent ist der Wirkung von 0,25 mg spezifischen Gonadotropins einer Standardpräparation, die im Besitz der Heil-Organisation der "League of Nations" ist.

4) Verhalten und Wirkungsweise

A) Hypophysäre Gonadotropine

a) FSH, das follikelstimulierende Hormon des H. V. L.

FSH wirkt beim weiblichen Individuum ausschließlich auf das Follikelwachstum, ohne jedoch allein eine Follikelreifung erreichen zu können. Bei Applikation sehr hoher Dosen von reinem FSH kommt es zur Bildung von Follikelzysten, jedoch nicht zum Follikelsprung. Auf Grund dieser Beobachtungen und der geringen Gewichtszunahme des Uterus nach Applikation von reinem FSH kamen GREEP und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, daß FSH allein keine Oestronbildung bewirken kann. FEVOLD hingegen bejaht eine geringe Oestronbildung im reifenden Follikel, die jedoch kaum Bedeutung erlangt (WERTH). Zur vollständigen Follikelreifung ist ein Zusatz von ICSH notwendig. JORES führt aus, daß bei Katzen und Kaninchen ein Mischungsverhältnis von FSH und ICSH wie 100 : 1 eine optimale Wirkung auf das Uteruswachstum und die Follikelreifung ausübt.

Bei männlichen Individuen wirkt reines FSH ebenfalls nicht auf die Interstitialzellen und somit auch nicht auf die Testosteronsynthese, sondern lediglich auf die Spermatogenese. Beweisend hierfür ist die Tatsache, daß beim hypophysektomierten Tier die Spermatogenese durch Applikation von FSH in Gang gebracht wird, die accessorischen Geschlechtsorgane jedoch atrophisch bleiben. (GREEP und Mitarbeiter.)

b) ICSH, das Interstitialzellen stimulierende Hormon des H. V. L.

ICSH wirkt beim weiblichen Individuum auf die interstitiellen Zellen des Ovars, löst den Follikelsprung aus und bewirkt die Bildung des Corpus luteum. Es hat jedoch keinen Einfluß auf das Follikelwachstum. Dieses ist, wie oben erwähnt, von der Wirkung des FSH abhängig. Injiziert man z. B. einer noch nicht geschlechtsreifen weiblichen Ratte reines ICSH intraperitoneal, so kann man wohl eine Wirkung auf die Interstitialzellen des Ovars beobachten, jedoch kein Follikelwachstum. Erst bei gleichzeitiger Applikation von FSH und ICSH kommt es zur Follikelreifung und

Gelbkörperbildung (NOBLE und PLUNKETT).

Beim männlichen Individuum wirkt ICSH ebenfalls stimulierend auf die Interstitialzellen der Gonaden, was eine vermehrte Androgensynthese zur Folge hat. Die nach Applikation von ICSH bei hypophysektomierten Versuchstieren zu beobachtende Spermatogenese beruht nicht auf ICSH-Wirkung, sondern scheint sekundär durch die vermehrte Androgenbildung hervorgerufen zu werden. Typisches Zeichen der ICSH-Wirkung bzw. der durch diese gonadotrope Komponente hervorgerufenen Geschlechtshormonbildung ist das Wachstum der accessorischen Geschlechtsorgane (Samenblase und Prostata). An der Gewichtszunahme dieser Organe läßt sich das Ausmaß der Geschlechtshormonbildung ablesen.

c) LMTH, das luteo-mammotrope Hormon des H.V.L.

RIDDLE und BATES erkannten zuerst 1933 auf Grund von Versuchen, die sie mit Tauben durchführten, daß LMTH eine Beziehung zu den Keimdrüsen hat.

Genauere Angaben über die Wirkungsweise von LMTH wurden 1941 von ASTWOOD veröffentlicht. Nach ASTWOOD hat LMTH die Aufgabe, ein bereits gebildetes Corpus luteum zu erhalten und sekretionstüchtig zu machen. Die Zurückbildung des Corpus luteum wird auf einen Faktor zurückgeführt, der im Gelbkörper selbst zu suchen ist, da keine Anhaltspunkte für eine zyklische LMTH-Produktion der Hypophyse vorhanden sind.

EVANS und Mitarbeiter kamen zur entsprechenden Auffassung. Ausgehend von der Feststellung, daß im Proliferationsstadium, also unter Progesteroneinfluß, die Uterusschleimhaut leicht reizbar ist, wodurch es nach Traumatisierung zur Placentombildung kommt, führten die Autoren Versuche mit hypophysektomierten Ratten durch. Nach Applikation von ICSH und FSH blieben nach Traumatisierung des Uterus die besagten Schleimhautwucherungen aus. Nach Ergänzung der Behandlung durch LMTH kam es jedoch nach kurzer Zeit zur Placentombildung. EVANS und Mitarbeiter schließen daraus, daß LMTH das durch die ICSH- und FSH-Wirkung gebildete Corpus luteum erst sekretionstüchtig macht.

TOLIN führte ebenfalls Rattenversuche durch und erreichte durch subkutane Injektionen von LMTH das Persistieren von sezernierenden Corpora lutea.

BRADBURY und Mitarbeiter schließen sich nicht restlos der Meinung der obengenannten Autoren an, da Versuche, die mit Affen durchgeführt wurden, ein negatives Ergebnis aufwiesen. WHITE hingegen berichtet über positive Wirkung bei Frauen, z. B. bei drohendem Abort.

Eine weitere Aufgabe von LMTH besteht darin, nach Beendigung der Schwangerschaft das Einsetzen der Laktation zu bewirken. Ursprünglich wurde angenommen, daß die während der Schwangerschaft stark vermehrte Oestrogenbildung die LMTH-Synthese bzw. die hypophysäre Ausschüttung des Hormons hemmt. Der rapide Abfall des Oestrogenspiegels nach der Niederkunft wurde verantwortlich gemacht für das rasche Freiwerden von LMTH, das daraufhin seine Wirkung auf die Laktation ungehindert entfalten kann (NELSON 1936).

In Widerspruch zu dieser Auffassung stehen neuere Forschungsergebnisse von MEITES und SGOURIS (1954), wonach Schwangerschaft und Oestrogenspiegel keinerlei Einfluß haben auf den LMTH-Gehalt der Hypophyse oder des Blutes. Die Verzögerung der Laktation bis zum Ende der Schwangerschaft wird einer direkten Wirkung der Geschlechtshormone auf das Brustdrüsengewebe zugeschrieben.

Restlos scheint die physiologische Wirkung des LMTH bis heute noch nicht geklärt.

B) Extrahypophysäre Gonadotropine

a) PMS, das Gonadotropin aus dem Serum trächtiger Stuten

Ähnlich wie während der Schwangerschaft der Frau das Choriongonadotropin im Urin, so läßt sich auch im Serum trächtiger Stuten ein extrahypophysäres Gonadotropin feststellen. Dieses zuerst von COLE und HART erkannte Hormon ist erst ab 30. bis 40. Tag nach der Befruchtung in nachweisbarer Menge im Serum vorhanden und erreicht sein Maximum zwischen dem 50. und 80. Tag. Danach fällt der Hormontiter sehr plötzlich ab und bleibt bis zum Ende der Tragzeit auf einem sehr niedrigen Stand. CATCHPOLE und LYONS nahmen ursprünglich an,

daß die Zellen des Chorions die Bildungsstätte des Hormons wären, doch ergaben neuere Untersuchungen von COLE und GOSS, daß PMS im Endometrium gebildet wird.

Über die physiologische Bedeutung von PMS ist man sich noch nicht ganz im klaren. Im Gegensatz zur menschlichen Hypophyse bildet die Pferde-Hypophyse während der ganzen Schwangerschaft weiterhin Gonadotropin. ROWLANDS gibt auf Grund von Versuchen, die er mit Affen durchführte, an, daß das sogenannte PMS die Lutealphase verlängert, also luteotroph wirkt. Er schließt daraus, daß PMS die Aufgabe hat, die Progesteronsekretion zu sichern, bis die Placenta selbst zu einem aktiven endokrinen Organ geworden ist.

Obwohl PMS ein einheitlicher Eiweißkörper ist, besitzt es biologisch die Wirksamkeit eines Hypophysenextraktes mit überwiegender FSH-Komponente. Es stimuliert daher beim weiblichen Individuum sowohl das Follikelwachstum als auch die Interstitialzellen des Ovars. Ebenso entfaltet es beim männlichen Individuum eine stimulierende Wirkung auf die Spermatogenese und die Geschlechtshormonbildung der Hoden.

Therapeutisch ist PMS von geringem Interesse, da es beim Menschen bei weitem nicht die Wirkung auf die Gonaden ausübt wie bei niederen Lebewesen. Nicht zuletzt ist es auf Grund seiner stark antigenen Eigenschaften zur Therapie wenig geeignet (NOBLE und PLUNKETT).

CLAESSON gelang es jedoch, die Wirkung von kristallinem HCG durch PMS zu erhöhen und auf diese Weise Follikelsprung und Gelbkörperbildung beim Menschen zu erreichen.

Zu bemerken wäre noch, daß PMS nicht harnbeständig ist. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Auf Grund seines Molekulargewichtes von 30 000 müßte es eigentlich die Nierenschwelle noch leichter als HCG passieren. Im Blut ist es hingegen selbst nach einer einmaligen Injektion noch sehr lange nachzuweisen (WERTH).

b) HCG, das menschliche Choriongonadotropin

Das Vorkommen eines gonadotropen Hormons im Urin schwangerer Frauen wurde zum ersten Mal von ASCHHEIM und ZONDEK (1928) beschrieben. Nachdem längere Zeit Unklarheit über die Herkunft dieses Hormons herrschte, gelang es 1937 KIDO, durch intraoculare

Verpflanzung von Choriongewebe nachzuweisen, daß die Chorionzotten der Placenta als Bildungsstätte dieses Hormons anzusehen sind. PHILIPP, JONES und GEY kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis. Choriongonadotropin, das nur beim Menschen, einigen Affenarten und bei den Equiden mit Sicherheit festgestellt wurde, ist bereits zwei bis drei Wochen nach der Befruchtung im Harn nachweisbar. Genauere Werte geben SMITH, ALBERT und RANDALL an, wonach HCG erstmals fünf Tage vor der nach der Befruchtung zu erwartenden Menstruation im Harn erscheint. In der Folge steigt der Hormontiter ziemlich rasch an und erreicht ungefähr nach 70 Tagen sein Maximum. Nach LYON, SIMPSON und EVANS beträgt der maximale Hormongehalt des Urins, der nach ihrer Ansicht zwischen dem 50. und 70. Tag der Schwangerschaft zu verzeichnen ist, 40 000 - 400 000 I. E. / 24 Std. Nach Erreichen des Maximalwertes sinkt der Hormontiter im Urin und Blut plötzlich akut ab und bleibt bis zum Ende der Schwangerschaft auf einem ziemlich niedrigen Stand.

Versuche, die an hypophysektomierten Versuchstieren vorgenommen wurden, zeigten, daß HCG praktisch ICSH-Wirkung hat (CLAESSION). Diese Erkenntnis und die Tatsache, daß die menschliche Hypophyse äußerst arm an ICSH ist, gaben zu der Überlegung Anlaß, daß HCG die Aufgabe haben könnte, den während der Schwangerschaft zur Bildung und Erhaltung des Corpus luteum graviditatis notwendigen Bedarf an ICSH zu decken. Diese Annahme wurde von mehreren Wissenschaftlern, die im folgenden erwähnt werden, durch Versuchsergebnisse gefestigt. BROWN und VENNING gelang es durch HCG, welches kurz vor der zu erwartenden Menstruation appliziert wurde, die Menses um 12 bis 19 Tage zu verschieben. Es soll hierbei eine Umwandlung des Corpus luteum menstruationis in ein Corpus luteum graviditatis erfolgt sein. BRADBURY und Mitarbeiter kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Nach den Ausführungen dieser Autoren ist HCG wirkungslos, wenn es in der follikularen Phase des Zyklus verabfolgt wird. Bei Applikation in der Luteinphase jedoch, verlängert es diese und ruft Pseudogravidität hervor. Gleichzeitig läßt sich eine Veränderung der Uterusschleimhaut und sekretorische Tätigkeit des Gelbkörpers nachweisen. Diese Beobachtungen bestätigen die Annahme, daß HCG die Aufgabe hat, das Corpus luteum graviditatis zu

bilden und sekretionstüchtig zu erhalten. HCG scheint also außer einer luteinisierenden auch eine luteotrope Wirkung zu entfalten.

WIEGAND gelang es, durch HCG-Gaben den LMTH-Gehalt der Hypophyse zu erhöhen, womit er die scheinbare luteotrope Wirkung von HCG zu erklären sucht. Diese Ansicht läßt sich leicht mit den Ergebnissen der obengenannten Autoren in Einklang bringen.

Zu erwähnen wären noch die Beobachtungen von LYON, der feststellte, daß der Urin schwangerer Frauen auch eine wirksame FSH-Komponente enthalten kann, die nach seiner Meinung hypophysären Ursprungs ist. Mittels einer Alkoholfällung, die vor dem 33. Schwangerschaftstag aus dem Urin gewonnen wurde, erreichte LYON bei hypophysektomierten Tieren lediglich die bekannten, durch HCG-Wirkung hervorgerufenen Veränderungen. Proben, die an einem späteren Schwangerschaftstermin gewonnen wurden, bewirkten jedoch darüber hinaus Stimulation des Follikelwachstums. Dies läßt vermuten, daß manche Hormonextrakte von denen man annimmt, daß es sich um reines HCG handelt, geringe Mengen von FSH enthalten und dadurch eine wesentlich vollständigere gonadotrope Wirkung erzielen können.

III. ANWENDUNG VON GONADOTROPIN BEI MÄNNLICHEN FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

1) Indikation einer Gonadotropin-Therapie

Auf Grund der guten Ergebnisse, die sowohl mit hypophysärem als auch mit extrahypophysärem Gonadotropin in Tierversuchen erzielt wurden, glaubte man lange Zeit, mit Gonadotropin das Mittel der Wahl bei Fertilitätsstörungen gefunden zu haben. Die Folge davon war, daß man nahezu jede Art von Infertilität mit Gonadotropin behandelte. Die vielen Mißerfolge, die diesem Vorgehen beschieden waren, führten schließlich zu dem Schluß, daß die Fälle, bei denen eine Gonadotropin-Therapie indiziert ist, sorgfältig ausgewählt werden müssen. Verständlicherweise gilt es grundsätzlich, zu diagnostizieren, ob es sich bei den einzelnen Patienten um eine primäre oder eine sekundäre Hodeninsuffizienz handelt. Mit anderen Worten, ob die Ursache der Insuffizienz in den Gonaden selbst zu suchen ist, oder ob es sich um eine fehlerhafte Stimulation von seiten der Hypophyse handelt. Daß eine Gonadotropin-Therapie nur bei sekundärem, dem sog. hypogonadotropen Hypogonadismus von Erfolg sein kann, braucht nicht erst erwähnt zu werden. Choriongonadotropintest, Gonadotropinausscheidung im Harn und Hodenbiopsie sind von den einzelnen Autoren zur Diagnosestellung angegebene Hilfsmittel.

a) Choriongonadotropintest

SOFFER gibt als wichtigsten therapeutischen Test bei Eunuchoidismus den Choriongonadotropintest an. Es handelt sich um einen Versuch mit gonadenstimulierendem Hormon, der Aufschluß darüber gibt, ob es sich um primären oder sekundären Eunuchoidismus handelt. Eine günstige Reaktion auf den therapeutischen Test - durch Genitalwachstum angezeigt - beweist, daß die Testes eine ungenügende Gonadotropinstimulation erfahren. Auf der anderen Seite zeigt das Ausbleiben einer Reaktion, daß die Hodenunterfunktion eine primäre ist. Zu diesem Test stehen verschiedene Präparate von Choriongonadotropin - verwendet wegen seiner ICSH-Wirkung, welches die Leydigzellen zur Androgenbildung anregt - zur Verfügung. Ausreichend für den Versuch sind 750 I. E., drei Wochen lang zweimal täglich intramuskulär injiziert (SOFFER).

Tritt keine Reaktion ein, so kann mit Sicherheit angenommen werden, daß die Ursache des Hypogonadismus in erster Linie in den Hoden selbst zu suchen ist und diese nicht fähig sind stimuliert zu werden. In diesem Falle wäre eine Gonadotropintherapie kontraindiziert und eine Androgen-therapie angezeigt. Wird hingegen eine positive Reaktion durch den therapeutischen Test ausgelöst, so ist selbstverständlich eine Wetterbehandlung mit Gonadotropin indiziert.

b) Gonadotropingehalt des Harns

Hoher Gonadotropingehalt des Harns läßt bei Hypogonadismus eindeutig auf einen primären Hodenschaden schließen. Die gestörte Androgenproduktion und damit der Wegfall des physiologischen Hemmungsmechanismus scheinen verantwortlich für die vermehrte Gonadotropinausschüttung der Hypophyse und dem dadurch bedingten erhöhten Hormongehalt des Urins. Geringer oder nicht nachweisbarer Gonadotropingehalt des Harns läßt einen sekundären Hodenschaden bzw. eine Hypophyseninsuffizienz vermuten (SOFFER).

Diese Feststellung soll allein aber nicht ausschlaggebend für die Durchführung einer Gonadotropintherapie sein, sondern diese soll auf jeden Fall noch von den Ergebnissen einer Hodenbiopsie abhängig gemacht werden.

c) Hodenbiopsie

Auf die Wichtigkeit einer Hodenbiopsie bei männlichen Fertilitätsstörungen weist CHARNY besonders hin. Er faßt die Vorteile der Biopsie wie folgt zusammen:

- a) Durch Probeexzision kann festgestellt werden, ob eine Spermatogenesestörung vorliegt und an Hand des histologischen Bildes die Schwere der Erkrankung beurteilt werden.
Atrophie der Leydig-Zellen und der Samenkanälchen lassen auf hypogonadotropen Hypogonadismus schließen.
- b) Durch Probeexzision kann festgestellt werden, ob vorhandene Schäden durch Entzündungen oder durch Hormonmangel hervorgerufen wurden. Diese Beobachtung kann - nach CHARNY - zusammen mit der Krankengeschichte meist das Infertilitätsprob-

problem ätiologisch erklären.

- c) Durch Probeexzision läßt sich die Regenerationsfähigkeit der Samenkanälchen genau bestimmen. Auf diese Weise wird sie zu einem sehr wichtigen prognostischen Hilfsmittel.

Läßt sich unter Berücksichtigung der eben besprochenen Punkte (Choriongonadotropintest, Gonadotropingehalt des Harns und Hodenbiopsie) hypogonadotroper Hypogonadismus nachweisen, so ist eine Gonadotropintherapie indiziert. Ob die Behandlung jedoch von Erfolg gekrönt sein wird, hängt noch von verschiedenen anderen Faktoren ab. Hodenschäden, die bereits irreversible Formen angenommen haben (was meist schon durch Biopsie festgestellt werden kann), fehlerhafte Anwendung der zur Verfügung stehenden Hormone, sei es in der Auswahl der gonadotropen Produkte, in der Dosierung oder in der Therapiedauer, sind Punkte, die eine Heilung teilweise oder ganz vereiteln können.

2) Die zur Verfügung stehenden gonadotropen Hormone

Mehrere klinisch bereits erprobte hypophysäre und extrahypophysäre Gonadotropine stehen zur Verfügung. Es sind dies:

Choriongonadotropin

Equingonadotropin,

Hypophysäres Gonadotropin animalischer Herkunft
(Hypophysenextrakt vom Pferd, Schwein oder Schaf),

Hypophysäres Gonadotropin menschlicher Herkunft
(aus Menopause- oder Kastratenharn gewonnen),

"Combined gonadotropin"

(eine Kombination von Hypophysen- und Chorion-Gonadotropin).

Obwohl man sich auf Grund der mittels Tierversuche erzielten Ergebnisse von der klinischen Anwendung dieser Gonadotropine mehr versprochen hatte, wurden mit all diesen Hormonen doch einige Erfolge erzielt. Welchem Produkt man bei der Behandlung von Fertilitätsstörungen den Vorzug geben soll, hängt in erster Linie von der Diagnose ab, da ja, wie bereits erwähnt, die einzelnen gonadotropen Hormone verschiedene Wirkung auf die Gonaden aus-

üben. Grundsätzlich sind nach Möglichkeit Gonadotropine menschlichen Ursprungs zu verwenden, da diese im Gegensatz zu den animalischen Gonadotropinen nicht zur Antihormonbildung führen (JUNCK, BROWN). Leider ist die Gewinnung von menschlichem Hypophysengonadotropin sehr erschwert, da die zur Verfügung stehenden Quellen (Menopause- bzw. Kastratenharn) den klinischen Bedarf bei weitem nicht decken können.

Das aus dem Harn gravider Frauen gewonnene Choriongonadotropin steht in ausreichender Menge zur Verfügung. Es ist jedoch wegen seiner fast reinen ICSH-Wirkung zur alleinigen Applikation nicht immer geeignet. So beschreiben MADDOCK und NELSON drei Fälle mit Oligospermie, bei denen eine nach der Behandlung mit Choriongonadotropin durchgeführte Hodenbiopsie zeigte, daß die Spermatogenese nahezu restlos zum Erliegen gekommen war. Die sichtbare Schädigung der Samenkanälchen führen die genannten Autoren auf den Umstand zurück, daß die durch Choriongonadotropin-Applikation hervorgerufene vermehrte Androgen- und Oestrogensynthese die bereits schwache FSH-Ausscheidung der körpereigenen Hypophyse gänzlich unterdrückt. Dies zeigt, daß bei derartigen Fällen unbedingt eine gleichzeitige Therapie mit FSH durchzuführen ist. Hypophysenextrakte von Pferd, Schaf oder Schwein und insbesondere Gonadotropin, das aus dem Serum trächtiger Stuten gewonnen wird, sind Hormonprodukte mit teilweise starker FSH-Wirkung, die in genügender Menge zur Verfügung stehen und in weitgehend gereinigter Form klinisch zur Anwendung gelangen.

3) Therapievorschläge

Die Erfolge, die in den letzten Jahren mit Gonadotropin bei Fertilitätsstörungen erzielt wurden, sind selbst bei sorgfältigster Auswahl der Fälle, bei denen eine Gonadotropintherapie indiziert schien, noch verhältnismäßig gering. Die Meinungen über die Dosierung, Therapiedauer und welche Gonadotropin-Produkte in den einzelnen Fällen appliziert werden sollen, gehen teilweise weit auseinander. Im folgenden sollen die Erfahrungen und Vorschläge verschiedener Autoren dargelegt werden.

CHARNY behandelte 127 infertile Männer mit Gonadotropin. Er erreichte bei sieben Patienten eine nahezu vollständige Heilung und bei 19 Patienten eine Verbesserung des Spermatogramms um wenigstens 50 %. Durch kombi-

nierte Gaben von Gonadotropin und Thyreoids substanzen wurde bei weiteren fünf Fällen eine Besserung erzielt. Folgender Therapie vorschlag wird gemacht:

Die Hormonprodukte sollen in großen Mengen jedoch mit häufigen Unterbrechungen appliziert werden - d. h., 500 bis 1 000 Ratten-Einheiten Chorion-Gonadotropin, 50 bis 100 Cartland-Nelson-Einheiten (500 bis 1 000 I. E.) Equine-Gonadotropin oder 2 bis 4 cc "combined-gonadotropin" dreimal wöchentlich. Wenn in einem Zeitraum von zwei Monaten keine Besserung eintritt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Ist ein Behandlungserfolg zu verzeichnen, so sollte man innerhalb vier Monate das beste Spermogramm erhalten. Eine längere Therapiedauer ist nutzlos.

Als klinisch wirksamstes gonadotropes Hormon bezeichnet CHARNY das Chorion-Gonadotropin. Es wurde mit großem Erfolg bei Kryptorchismus und Eunuchoidismus appliziert und zeigte sich - ungeachtet der experimentellen Ergebnisse - bei Spermatogenesestörungen ebenso wirksam wie die übrigen extrahypophysären Gonadotropine.

SOFFER berichtet über die Gonadotropintherapie bei Eunuchoidismus wie folgt:

Mit der Behandlung von hypogonadotropen Eunuchoidismus soll so bald wie möglich begonnen werden. Obwohl eine Diagnose vor und während der Pubertät sehr schwer ist, sollte schon das Fehlen von palpatorisch nachweisbaren oder das Vorhandensein von kleinen Testes den Verdacht auf pathologischen Eunuchoidismus erwecken. Wird Eunuchoidismus erkannt, so soll man mit der Behandlung schon zu Beginn des Pubertätsalters (ungefähr im 11./12. Lebensjahr) beginnen, um irreversible eunuchoidische Skelettveränderungen zu vermeiden. Selbst wenn dies schon der Fall sein sollte, kann mit einer frühzeitigen Therapie ein auffallender Erfolg erzielt werden. Als ausreichende und erfolgversprechende therapeutische Behandlung wird angegeben:

Zweimal täglich intramuskuläre Injektionen von 750 I. E. Chorion-Gonadotropin während eines Zeitraums von vier bis sechs Wochen. Anschließend achtwöchige Weiterbehandlung mit der halben Dosis. Es folgt eine Pause von drei bis sechs Monaten, nach der man sich versichern muß, ob die durch die Gonadotropinapplikation erfolgten Entwicklungsveränderungen bestehen blieben oder sich zurückgebildet haben. Manchmal kann nach dieser Zeitspanne eine

Weiterentwicklung beobachtet werden und diese spontane Besserung ohne weitere Behandlung anhalten. Ist eine Weiterbehandlung notwendig, so soll dreimonatige Behandlung mit dreimonatiger Pause abwechseln. Nach einer Therapiedauer von 1 bis 1 1/2 Jahren hält die Besserung bei den meisten Patienten unbegrenzt an. Dies ist möglich durch Aufnahme der hypophysären Gonadotropinerzeugung in einer bis heute noch ungeklärten Art und Weise. Die hohe Erfolgsziffer und die Häufigkeit der bleibenden Erfolge, die mit dieser Therapie erzielt wurden, rechtfertigen die großen Dosen und die häufigen Injektionen. Da zweimalige tägliche Injektionen sich als unpraktisch erwiesen haben, kann ersatzweise eine einzige Dosis von 1 500 I. E. täglich injiziert werden.

Obwohl die angeführte Therapie die Androgenmangelercheinungen beseitigen oder korrigieren kann, ist doch oft noch eine zusätzliche Behandlung notwendig, um die Spermatogenesefunktion wieder herzustellen. Patienten, die an gestörter Spermatogenese und Eunuchoidismus geringen Grades leiden, können durch Chorion-Gonadotropin bzw. durch die, durch diese Therapie hervorgerufene Androgenbildung vollständig geheilt werden, so daß die Hodenfunktion wieder völlig normal ist. (Auch eine gleichzeitige Therapie mit Choriongonadotropin und Testosteron wird empfohlen.) Bei stark zerstörtem Keimepithel jedoch kann die Wiederherstellung der funktionellen Tätigkeit nicht allein durch ICSH-Stimulation oder Androgen bewirkt werden. Um eine vollständige Spermatogenese zu erreichen, ist die synergistische Tätigkeit des follikelstimulierenden Hormons notwendig. Leider stehen keine ausreichenden Mengen von arteigenem FSH zur Verfügung. FSH-Extrakte, die aus der Hypophyse von Schaf oder Pferd gewonnen wurden, haben den Nachteil, sehr schnell zur Antihormonbildung zu führen. Auch Gonadotropin-extrakte aus dem Serum trächtiger Stuten haben stark antigene Eigenschaften, obwohl es gelang, diese durch weitestgehend reine Präparate abzuschwächen. Wöchentliche Injektionen, dreimonatige Pause nach ebenso langer Behandlungsdauer und abwechselnde Verwendung der zur Verfügung stehenden FSH-Produkte werden therapeutisch zur Verhinderung der Antihormonbildung empfohlen.

Für die Dosierung kann kein einheitlicher Plan aufgestellt werden. Eine Dosis von 500 bis 1 000 I. E. pro die wird im allgemeinen als individuell ausreichend angesehen.

Bezüglich der therapeutischen Anwendung von Gonadotropin und Testosteron bei Pubertätsstörungen kam PRADER zu dem Ergebnis, daß eine echte Indikation zur Verabreichung dieser Hormone vor dem 12./13. Jahr so gut wie nie gegeben ist, da auch der gesunde Organismus keine faßbaren Mengen von Gonadotropin und Testosteron produziert. Nach diesem Zeitpunkt ist eine wirkliche Indikation nur dann gegeben, wenn bei ungenügender Genitalentwicklung und bei ungenügender Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale ein pathologischer Hypogonadismus wirklich nachgewiesen ist, wobei jedoch stets die psychische und intellektuelle Situation des Patienten sorgfältig abzuwägen ist. Wird hypogonadotroper Hypogonadismus erkannt, so schlägt PRADER eine Chorion-Gonadotropin-Therapie vor.

Bei allen Fällen von ausbleibender Pubertät ohne nachweisbare Hypophysen- oder Hodenstörung ist nach PRADER mit jeder Hormontherapie bis zum 17. Jahr zu warten, weil die spontane Pubertät manchmal sehr spät eintritt und jede voreilige Hormontherapie in diesen Fällen die körpereigene Hormonproduktion hemmen und die weitere Entwicklung maskieren würde. Entschließt man sich nach dem 17. Jahr unter der Verdachtsdiagnose idiopathischer Eunuchismus doch zu einer Hormontherapie, so soll eine Chorion-Gonadotropinkur durchgeführt werden. Als therapeutisch ausreichend werden 120 000 I. E. in Form von zweiwöchentlichen Injektionen zu je 5 000 I. E. angegeben. Hält der Hormonerfolg nach halbjähriger Wartezeit an, so deutet dies darauf hin, daß die eigene Gonadotropinproduktion doch noch in Gang gekommen ist.

Abschließend soll noch der Therapievorschlag PRADERS bei Hodenretention angeführt werden.

Entschließt man sich zur Behandlung mit Chorigonadotropin, so ist die Dosis möglichst hoch zu wählen, aber doch nicht so hoch, daß sekundäre Geschlechtsmerkmale auftreten. Die für Knaben von 10 bis 13 Jahren empfehlenswerte Gesamtdosis beträgt nach den Erfahrungen PRADERS 10 000 bis 20 000 Einheiten, verteilt auf Injektionen zu 3 000 Einheiten alle fünf Tage oder 5 000 Einheiten alle zehn Tage. Man muß sich allerdings immer vor Augen halten, daß die Chorion-Gonadotropinbehandlung beim beiderseitigen Kryptorchismus keineswegs in allen Fällen erfolgreich ist. RUSSEL empfiehlt bei präpuberalem einseitigen Kryptorchismus zweimal wöchentliche Chorigonadotropin-gaben von 250 bis 500 I. E. über ca. sechs Wochen.

4) Antikörper

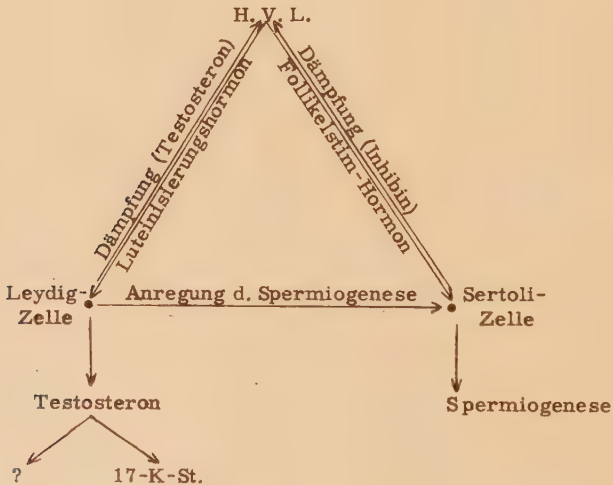
Hauptproblem bei der therapeutischen Anwendung von gonadotropen Produkten, die nicht menschlichen Ursprungs sind, ist das Auftreten von antigonadotropen Faktoren, den sog. Antihormonen im Plasma solcher Patienten, die längere Zeit mit artfremdem Gonadotropin behandelt wurden. MADDOCK untersuchte diese Antikörper, deren immunbiologische Wirkungsweise schon von ZONDEK und SULMAN festgestellt worden ist, auf Spezifität, Dauer und Höhe der Konzentration im Blut.

Bei sieben infertilen erwachsenen Männern wurden über zwei bis drei Monate täglich 50 I. E. eines an gonadotropen Hormonen sehr reichen Extraktes des Hypophysenvorderlappens von Schafen verabfolgt. Das Präparat wurde im Rattentest auf seine Wirksamkeit geprüft. Dabei bewirken 4 I. E. eine Zunahme des Uterusgewichtes junger Ratten auf das Dreifache und eine Zunahme des Ovarien-Gewichtes auf das Sechsfache. 45 bis 60 Tage nach Beginn der Behandlung wurden die Antihormone im Blut sämtlicher behandelter Männer erstmalig bemerkt. Sie erreichten einen Maximalspiegel von 2 - 4 E. cm^3 Serum - die Antihormoneinheit entspricht derjenigen Menge, die gerade ausreicht, die Wirkung einer Einheit des gonadotropen Hormones zu unterbinden - und verschwanden erst 3 bis 5 1/2 Monate nach Absetzen der Behandlung. In einem Fall wurde ein Antihormontiter von 1/4 des Maximalwertes noch zehn Monate nach Abschluß der Medikation nachgewiesen. - In weiteren Testversuchen stellte MADDOCK fest, daß diese antigonadotropen Hormone des Menschen nicht artspezifisch sind. Sie machen das gonadotrope Hormon des Schafs-H. V. L. ebenso unwirksam wie dasjenige, welches aus Schwangerenserum und aus Placentarblut gewonnen wurde. Das Serum der untersuchten Patienten machte infolge seines hohen Antihormongehaltes auch die Wirkung der gonadotropen Stoffe, die aus dem Urin eines kastrierten Mannes gewonnen wurden, zunichte. - Modellversuche brachten MADDOCK zu der Ansicht, daß die Antihormonwirkung nicht auf einer Zerstörung der Hormone beruht, sondern lediglich auf einer Eliminierung der gonadotropen Wirkstoffe durch reversible Koppelung an die Moleküle des Antihormons. Die Tatsache, daß Antihormone im Urin niemals nachgewiesen werden konnten, wohl aber das gonadotrope Hormon, wurde dahingehend gedeutet, daß die Antihormone durch die Nieren aus ihrer Koppelung mit den Hormonen gelöst werden. - Die Behandlung der Patienten

hatte keinerlei Erfolg.

5) Gefahren der Therapie

Auf Gefahren, mit denen eine Hormontherapie verbunden ist, soll hier näher eingegangen werden. Die Schäden, die durch unrichtige Gonadotropin- bzw. Sexualhormon-Behandlung hervorgerufen werden können, sind keineswegs gering zu schätzen. Da sie fast ausschließlich auf eine Störung der Wechselbeziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Testes beruhen, soll diese hier in Form eines von RUHRMANN und SCHREUS (1) veröffentlichten Schemas nochmals erwähnt werden:



Dieser Darstellung ist hinzuzufügen, daß künstlich zugeführte Hormone die gleiche Wirkung wie die selbstproduzierten haben können. Es kann also durch Hormongaben eine Verschiebung des Gleichgewichtes nach einer Seite bewirkt werden, was bei längerer Therapiedauer und sehr hohen Dosen leicht zu größeren Schäden führen kann.

JORES berichtet über Schäden, die sowohl durch Testosteron als auch durch Gonadotropin bei unrichtiger Dosierung möglich sind. Beweisend hierfür ist,

nach Ansicht dieses Autors, die große Zahl von Tierversuchen, die auf diesem Gebiete durchgeführt wurden. Erwähnt werden die Versuche von ZÄHLER, der fand, daß kleine Dosen von Testosteronpropionat bei Ratten besonders bei infantilen Tieren zu einer Hemmung der Spermiogenese und Verminderung des Hodengewebes, größere Dosen hingegen zu einer Erhaltung bzw. zu einer Erholung führen. Dieser scheinbare Widerspruch wird dadurch erklärt, daß die kleinen Mengen schon zu einer Hemmung des Hypophysenvorderlappens führen, aber noch keine unmittelbare Wirkung auf den Hoden ausüben; die großen hemmen den Hypophysenvorderlappen auch, - das ergibt sich aus der Atrophie der Zwischenzellen - erhalten aber die Tätigkeit des tubulären Apparates. Das heißt also, daß vor der kritiklosen Anwendung dieser Präparate nur dringend gewarnt werden kann. Durch Testosteron wird die Spermiogenese deutlich gehemmt. Sie ist allerdings wieder erholungsfähig. Die Schädigungen, die histologisch beobachtet wurden, bestehen in Sklerose und Hyalinisierung der Membranen der Samenkanälchen, Atrophie und Nekrose der germinativen Zellen und Verschwinden der LEYDIG-Zellen. Wenn jedoch der Hoden vor der Behandlung leicht geschädigt war, so trat nach Aufhören der Behandlung eine wesentliche Besserung ein. (HELLER, NELSON und Mitarbeiter.) Die Autoren halten aber eine solche Behandlung nur dann für gerechtfertigt, wenn ein vergeblicher Versuch mit Gonadotropin vorausging. Mit diesen anatomischen Befunden stehen die Beobachtungen von HECKEL, ROSSO und KESTEL in Übereinstimmung, die in Fällen von Oligospermie nach Testosteron - dreimal wöchentlich 50 mg - nach insgesamt 1 600 mg eine Azoospermie fanden. Vier bis sechs Wochen nach Sistieren der Behandlung wurde die Spermienzahl wieder normal. Bei Überdosierung mit gonadotropen Hormonprodukten wurden Ödeme, Gynäkomastie und Priapismus beobachtet. MADDOCK und NELSON haben gesunden Versuchspersonen 5 000 I. E. Choriongonadotropin dreimal wöchentlich injiziert. Die 17-K-St.-Ausscheidung stieg an und ebenso die Oestrogenausscheidung. Laufende Kontrolle der Hoden bei drei Versuchspersonen durch Biopsie zeigte Reduzierung der Tubuli in ihrer Größe, Hyalinisierung der Basalmembran und peritubuläre Fibrose und Sistieren der Spermiogenese. Das Keimepithel zeigte Nekrose und Reduktion. Es entwickelte sich eine Azoospermie. An den SERTOLI-Zellen bestanden keine Änderungen, die LEYDIG-Zellen waren stark vermehrt und ließen Zeichen sekretorischer Tätigkeit erkennen. Verfasser schließen aus diesen Befunden, daß die Tubulus-schädigung eine Folge der durch Überproduktion von androgenen und oestrogen-

nen Hormonen unterdrückten F. S. H. -Bildung ist.

IV. KONTROLLMETHODEN DER HORMONALEN THERAPIE

Die Kontrolle des therapeutischen Effektes wäre eine Möglichkeit, die eben besprochenen Gefahren der Hormontherapie zu mindern. Die Mittel, die hier zur Verfügung stehen, wären einerseits laufende Kontrolle der Spermiogenese mit Hilfe des Spermiogramms und andererseits die Kontrolle der Gonadotropin- sowie der 17-Ketosteroidausscheidung im Harn. Auf letztere soll hier näher eingegangen werden.

Auf die Wichtigkeit der Gonadotropinbestimmung im Harn zur Diagnosestellung, ob es sich bei Infertilität um hyper- oder hypogonadotropen Hypogonadismus handelt, wurde in einem vorausgegangenen Kapitel bereits hingewiesen. Daß der Gonadotropingehalt des Harns auch in Hinblick auf die Kontrolle des therapeutischen Effektes eine Rolle spielt, soll an dieser Stelle erwähnt werden. Wurde bei einem Patienten hypo- oder hypergonadotroper Hypogonadismus diagnostiziert und eine Therapie mit Gonadotropin bzw. Testosteron eingeleitet, so könnte eine während der Behandlung durchgeführte Kontrolle der Gonadotropinausscheidung im Harn wichtige Aufschlüsse hinsichtlich weiterer therapeutischer Maßnahmen geben. Ein normaler Gonadotropingehalt des Harns, der zwischen 6 M.U. und 53 M.U. liegt, sollte nach Möglichkeit angestrebt werden, um Organschäden, wie sie durch Überdosierung der einzelnen Hormonprodukte hervorgerufen werden können, zu vermeiden.

Als weiteres wichtiges therapeutisches Kontrollmittel wurde die Bestimmung der 17-K-St-Ausscheidung im Harn genannt. Bekanntlich werden in der Leber die Sexualhormone im Verhältnis 1:2 zu 17-K-St. und anderen bisher noch nicht identifizierten Verbindungen abgebaut (RUHRMANN und SCHREUS (1)). Außer der Leber ist noch die Niere in der Lage, eine geringe Menge Sexualhormone durch Überführung in 17-K-St. zu inaktivieren. ZIMMERMANN bezeichnet eine 17-Ketosteroidausscheidung im Harn, die zwischen 10 und 34 mg/24 Std. liegt, als normal. Da es durch Überdosierung sowohl von Testosteron als auch von Gonadotropin - letzteres durch seine Wirkung auf die

LEYDIG-Zellen - zu einer Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung kommen muß, kann bei sonst gesundem Organismus, eine über der Norm liegende 17-Ketosteroidausscheidung ein wichtiger Fingerzweig für weitere therapeutische Maßnahmen sein.

Die Methoden der Gonadotropin- bzw. 17-K-St-Bestimmung im Harn werden anschließend einer genaueren Betrachtung unterzogen.

1) Methoden der Gonadotropinbestimmung im Harn

Da ein qualitativer Nachweis der einzelnen Gonadotropine im Rahmen klinischer Untersuchungen auf allzu große Schwierigkeiten stößt, begnügt man sich im allgemeinen mit der quantitativen Erfassung der im Harn vorkommenden gesamten Gonadotropinmenge. Die quantitative Auswertung erfolgt im Sinne eines indirekten Stimulationseffektes am infantilen Uterus der Maus oder Ratte. Die nach Wirkstoffverabreichung eintretende Größen- und Gewichtszunahme dieses Organs ist Folge einer gleichzeitigen FSH- und ICSH-Wirkung, die über eine Sekretion der ovariellen Organe zustande kommt. Die Gewichtszunahme des infantilen Uterus wird zur quantitativen Auswertung verglichen mit dem Uterusgewicht eines gleichaltrigen, nicht behandelten Kontrolltieres. Da die hypophysären Gonadotropine normalerweise in verhältnismäßig geringen Mengen im Urin vorkommen, ist zum biologischen Nachweis eine Anreicherung aus größeren Harnmengen notwendig.

Das älteste Verfahren ist die Alkohol-Ätherfällungsmethode nach ZONDEK, mit der allerdings nur über der Norm liegende Gonadotropinmengen nachgewiesen werden können. KLINEFELTER, ALBRIGHT und GRISWOLD modifizierten 1943 diese Methode durch ein Dialysierverfahren. Diese Verbesserung führte zu einer starken Verbreitung der Methode, da nun auch normale und subnormale Gonadotropinmengen im Harn meßbar erfaßt werden konnten.

Da die obengenannte Methode einen sehr großen Zeitaufwand erfordert und außerdem den Nachteil hat, daß sehr große Mengen Alkohol gebraucht werden, machten v. MASSENBACH und v. EICKSTEDT in neuerer Zeit den Versuch, die Gonadotropine durch Ultrafiltration anzureichern. Unter Verwendung eines Hochdruckapparates mit Ultracellafiltern gelang es den Autoren, das im Harn ausgeschiedene Gonadotropin soweit anzureichern, daß es im biologischen Test nachweisbar war. Technische Schwierigkeiten

mögen die Hauptursache für die geringe Verbreitung dieser Methode sein.

In jüngster Zeit wurde von TAUBERT und WEILLER eine adsorptionschromatographische Methode zur Gewinnung hypophysärer Gonadotropine mitgeteilt. In Anlehnung an eine Arbeit von KATZMANN und Mitarbeiter versuchten die genannten Autoren, hypophysäres Gonadotropin durch Adsorption an Permutit aus dem Harn zu gewinnen. Mit Permutit als Adsorbens gefüllte, 60 cm lange Chromatographiesäulen mit einem Durchmesser von 1,2 cm, in die der Harnansatz mittels Scheidetrichter geleitet wurde, dienten als Versuchsanlage. Mehr als 500 Untersuchungen wurden mit Erfolg durchgeführt. Die bei gesunden Normalpersonen gefundenen Ausscheidungsmengen betrugen durchschnittlich 20 bis 40 Mäuse-Uterus-Einheiten. Anschließende Vergleichsuntersuchungen mit der Alkohol-Präcipitations-Dialysiermethode zeigten, daß die Hormonausbeute bei der Permutit-Adsorptionsmethode um 15 - 25 % höher war. Zu dieser augenscheinlich quantitativ besseren Erfassung der Harngonadotropine durch die Adsorption an Permutit kommt noch der Vorteil eines wesentlich geringeren Zeitaufwandes und der Wegfall sehr großer kostspieliger Alkoholmengen.

Auf Grund der von TAUBERT und WEILLER angeführten großen Vorzüge dürfte die adsorptionschromatographische Gonadotropingewinnung wohl die Methode der Wahl für klinische Routineuntersuchungen darstellen.

2) Methoden der 17-K-St-Bestimmung im Harn

Wie schon zuvor erwähnt, könnte auch die Bestimmung der 17-Ketosteroide eine Möglichkeit darstellen, den therapeutischen Effekt einer Hormontherapie zu kontrollieren.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin wurde in den letzten Jahren hauptsächlich nach der von ZIMMERMANN bereits 1936 veröffentlichten Methode durchgeführt. Da jedoch diese Methode neben der bei Fertilitätsstörungen kaum zu verwertenden summarischen Erfassung auch der nicht androgenbedingten 17-K-Steroid-Ausscheidung einen verhältnismäßig langwierigen Arbeitsgang erfordert, soll im folgenden ein von HAWK, OSER und SUMMERSON angegebenes Verfahren der 17-K-St-Bestimmung der Methode von ZIMMERMANN gegenübergestellt und die Möglichkeit seiner Anwendung als Kontrollverfahren untersucht werden:

Nach Angabe der amerikanischen Autoren ist mit dieser Methode die Möglichkeit einer genaueren Erfassung vor allem derjenigen 17-Ketosteroide gegeben, die als Abbauprodukte androgener Hormone in Frage kommen. Dies wäre ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Methode von ZIMMERMANN, die sich auf die quantitative Erfassung der Gesamt-17-Ketosteroid-Ausscheidung beschränkt.

Während nach ZIMMERMANN die Messung der extrahierten 17-K-St. stufenphotometrisch durchgeführt wird, geschieht dieses nach HAWK, OSER und SUMMERSON unter Verwendung eines Spektrophotometers. Die ermittelten Werte der Durchschnittsausscheidung innerhalb 24 Stunden beim gesunden Manne liegen bei Anwendung des Verfahrens von ZIMMERMANN zwischen 10 und 34 mg, bei dem der amerikanischen Autoren zwischen 0 und 14 mg/l. Die weiteren Abweichungen in der technischen Durchführung dieser Methoden gehen aus den im folgenden ausführlich wiedergegebenen Arbeitsmethoden hervor.

a) Methode nach Zimmermann

Prinzip

Durch Säurehydrolyse werden die 17-Ketosteroide aus ihren Estern freigesetzt und danach mit Äther extrahiert. Durch Waschen des Ätherauszuges mit Sodalösung, Natronlauge und Wasser werden andere Steroide sowie Verunreinigungen entfernt. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Mit m-Dinitrobenzol und Kalilauge entwickelt sich ein rotvioletter Farbstoff, der mit Äther extrahiert und photometriert wird. Durch diese Ätherextraktion werden störende andere Farbstoffe abgetrennt, die in der wässrig-alkalischen Phase zurückbleiben.

Durchführung

Vom gesammelten, durchmischten und abgemessenen 24-Stunden-Harn werden 50 ml mit 50 ml Salzsäure 20 min. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen wird in einem Scheidetrichter von etwa 250 ml Fassungsvolumen dreimal mit je 50 - 70 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wird verworfen, die vereinigten Ätherauszüge erst

mit 40 - 50 ml Sodalösung, dann mit 30 - 50 ml Natronlauge ausgeschüttelt. Ein sich an der Schichtgrenze u. U. bildender brauner Rückstand darf nicht mit abgelassen und verworfen werden. Danach wird die ätherische Lösung zwei- bis dreimal mit dest. Wasser gewaschen. Das letzte Waschwasser darf nicht mehr alkalisch reagieren.

Nunmehr wird der Äther schonend - unter Vermeidung von Überhitzung - abgedampft und der Trockenrückstand mit 10 ml absolutem Alkohol aufgenommen, in ein Reagenzglas umgefüllt und gut verschlossen. 2 ml dieser alkoholischen Lösung des Harnextraktes werden mit 2 ml m-Dinitrobenzollösung und 2 ml 3-n-Kalilauge versetzt (Ansatz 1), zur Vermeidung von Verdunstungsverlusten mit sauberem Korkstopfen fest verschlossen und gut durchmischt. Man setzt für genau 90 min. in ein Wasserbad von 25°C (Temperaturkonstanz $\pm 0,1^\circ$), das wegen der Lichtempfindlichkeit des Farbstoffes dunkel abgedeckt sein muß. Parallel mit diesem Versuchsansatz laufen zwei Ansätze zur Ermittlung der Eigenfarbe des Harnextraktes und des Reagenzienleerwertes.

Der erstere besteht aus 2 ml der alkoholischen Lösung des Harnextraktes mit 2 ml absolutem Alkohol und 2 ml 3 n Kalilauge (Eigenfarbe des Harnextraktes, Ansatz 2), der letztere aus 2 ml absol. Alkohol mit 2 ml m-Dinitrobenzollösung und 2 ml 3 n Kalilauge (Reagenzienleerwert, Ansatz 3).

Nach genau 90 min. gibt man in jedes der drei Reagenzgläser noch 8 ml Äther und schüttelt durch. Der aus den 17-Ketosteroiden entstandene rotviolette Farbstoff geht in die ätherische Schicht über, während die meist gelb-braunen störenden Farbstoffe aus dem Harnextrakt in der wässrigalkalischen Schicht bleiben. Nach Trennung der Schichten gießt man die überstehende ätherische Lösung zur Klärung auf ein kleines, weiches Faltenfilter und photometriert das klare Filtrat sogleich unter Verwendung eines Filters S 50 im Zeiß Stufenphotometer.

Für die photometrische Messung benötigt man vier Küvetten. Auf die eine Seite kommen die Küvette mit dem Versuchsansatz (Ansatz 1) und eine Küvette mit Äther, auf die andere Seite die Küvette mit der Eigenfarbe des Harnextraktes (Ansatz 2) und die mit dem Reagenzienleerwert (Ansatz 3).

Kann man nicht mit vier Küvetten arbeiten, dann müssen die separat

gemessenen Extinktionen von 2 und 3 von der Extinktion von 1 subtrahiert werden.

Die Eichkurve wird mit bekannten Lösungen von Androsteron in absolutem Alkohol angelegt. Man bedient sich auch dabei der Extraktion des gebildeten Farbstoffes mit Äther und der Photometrie dieses Ätherextraktes.

Berechnung

Die Werte der Eichkurve geben den Androsterongehalt der Eichlösungen bzw. der alkoholischen Lösungen der Harnextrakte in mg%. Was den Gehalt des Harns selbst betrifft, so ist zu berücksichtigen, daß seine Konzentration nur 1/5 derjenigen der alkoholischen Extraktlösung beträgt, wenn der Extrakt von 50 ml Harn in 10 ml Alkohol aufgenommen wurde. Um also den als Androsteron berechneten Gehalt des Harns an 17-Ketosteroiden in mg% zu bekommen, muß man den aus der Eichkurve abgelesenen Wert durch 5 dividieren. Daraus berechnet man die 24-Stunden-Ausscheidung unter Berücksichtigung der 24-Stunden-Harnmenge.

b) Methode nach HAWK, OSER und SUMMERSON

Prinzip

Mittels konz. Salsäure wird der Urin hydrolysiert und danach die aus ihren Estern freigesetzten 17-Ketosteroide mit Äther extrahiert. Zur Entfernung von Verunreinigungen und anderen Steroiden wird der Ätherauszug mit Wasser, Natriumbikarbonat und Kalilauge gewaschen. Der so behandelte Ätherextrakt wird geteilt und verschieden aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Äthers wird eine Standard-Androsteron-Lösung hinzugegeben. Die durch die Zugabe des Androsterons erhaltene Lösung wird wieder evaporiert. Nach Versetzen der Auszüge mit Antimontrichlorid und Essigsäure kommt es zur Bildung eines tiefblauen Farbtones. Die Messung der so erfaßten 17-Ketosteroide erfolgt mit einem Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 650 m μ .

Durchführung

Der gesammelte 24-Stunden-Harn soll bis zu seiner Verarbeitung im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Analyse soll unmittelbar nach Beendigung der Sammlung erfolgen, um Störungen durch andersartige Harn-Farbstoffe, die mit der Zeit an Intensität zunehmen können, zu vermeiden. Das Gesamt-Volumen des 24-Stunden-Harns ist zu messen und das Ergebnis festzuhalten. Eine ausreichende Menge wird für die Hydrolyse und Extraktion entnommen.

Handelt es sich bei dem Patienten um einen jungen Mann mit zu erwartender normal hoher 17-K-St-Ausscheidung und beträgt die Gesamtmenge des Urins 1 Liter oder weniger, so dürften 25 ccm genügen. Falls jedoch die Harnmenge größer ist oder ein niedriges Resultat erwartet wird, sollte ein größeres Volumen verwendet werden.

Hydrolyse: Die entnommene Harnmenge wird in einen Erlenmeyer-Kolben pipettiert und 1/10 dieses Volumens konz. HCl zugefügt. Die Mischung wird auf einer Heizplatte 10 Minuten gekocht und darauf schnell in einem Eisbad abgekühlt.

Extraktion: Der hydrolysierte Urin wird in einen Scheidetrichter umgegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Betrug die Ausgangsmenge des Urins 25 ccm, so dürften jeweils 25 ccm Äther genügen. Die Äther-Extrakte werden gesammelt und einmal mit Aqua dest. sowie einmal mit wässriger NaHCO_3 -Lösung ausgewaschen. An diesen Arbeitsgang schließen sich drei Waschungen mit 15 %iger KOH-Lösung und eine Waschung mit dest. Wasser an. 50 ccm der jeweiligen Waschlösungen dürften genügen. Von dem gewaschenen Ätherextrakt läßt man das Wasser abtropfen, trocknet den Auslauf des Scheidetrichters mit einem Wattetupfer und füllt den Extrakt in einen 50 ccm Meßzylinder. Die Menge wird notiert. Zwei gleiche Mengen dieses Äther-Extraktes werden in zwei 25 ccm Meßzylinder (mit Glasstopfen) umgefüllt, eine Glassiedekugel zugefügt und bis zum Trocknen über ein Dampfbad in der Kapelle evaporiert. Dieses Trocknen kann in einem Sandbad in einem Ofen bei 100°C vervollständigt werden, um die letzten Feuchtigkeitsspuren zu entfernen. Einer der Zylinder wird mit UO (Urin-O) der andere mit UR (Urin-Reaktion) gekennzeichnet. Jetzt werden 2 ccm der Standard-Androsteron-Lösung in einen 25 ccm Meßzylinder mit Glasstopfen einpipettiert und eben-

falls bis zur Trockenheit evaporiert. Dieser Zylinder wird mit S (Standard) gekennzeichnet. Ein trockener sauberer 25 ccm Zylinder wird mit RO (Reagenz-O) gekennzeichnet.

Farbentwicklung: Den Zylindern UR, S, und RO werden 0,2 ccm des SbCl_3 -Reagenz zugefügt und die Zylinder verschlossen. Dem Zylinder UO werden 0,2 ccm der Mischung von Eisessig und Essigsäureanhydrit im Verhältnis 9 : 1 (das Antimon-Reagenz abzüglich des Antimons) zugefügt, worauf er ebenfalls verschlossen wird. Alle Zylinder werden in einem Wasserbad im Ofen bei 100°C eine Minute gekocht, worauf ihr Inhalt sorgfältig durchgemischt wird, um eine vollständige Lösung der getrockneten Rückstände herbeizuführen. Das Kochen wird für weitere 20 Minuten fortgesetzt. Danach werden die Zylinder aus dem Wasserbad herausgenommen, unter fließendem Leitungswasser abgekühlt und bis zur 20 ccm-Marke mit Verdünnungsflüssigkeit aufgefüllt. Die jetzt sorgfältig verschlossenen und gut durchgemischten Zylinder werden für eine Stunde in ein Wasserbad von 20° eingestellt (im Dunkeln). Ihr Inhalt wird danach in Küvetten umgefüllt und am Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 650 μ abgelesen. Die S-Küvette wird gegen die RO-Küvette (auf 100 eingestellt) und die UR-Küvette gegen die UO-Küvette (auf 100 eingestellt) abgelesen.

Berechnung:

$$\text{a) } \frac{\text{Optische Dichte U}}{\text{Optische Dichte S}} \times \frac{200}{\text{ccm verwendeten Urins}} \times$$

$$\times \frac{\text{ccm d. Gesamt-Äther-Extraktes}}{\text{ccm der benutzten Äther-Extr.-Menge}} = \text{mg 17-K-St. pro L. Urin}$$

$$\text{b) } \text{mg 17-K-St. pro Liter} \times \text{ccm des 24-St.-Urins} = \text{mg 17-K-St. pro Tag}$$

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei 50 männlichen Versuchspersonen wurde die 24 Stunden-17-Ketosteroidausscheidung im Urin bestimmt. Die Patienten, deren Urin untersucht wurde, hatten keinerlei Krankheiten, die auf einen gestörten Hormon-Haushalt bzw. Hormon-Stoffwechsel schließen lassen konnten.

Da es das Ziel der eigenen Untersuchungen war, die mit der Methode ZIMMERMANNs gemessenen 17-K-St-Werte mit denen durch die amerikanische Methode ermittelten zu vergleichen, wurde von sämtlichen 50 Patienten jeweils zweimal der 24 Stunden-Urin gesammelt und die beiden Mengen nach guter Durchmischung in zwei gleiche Teile geteilt. Diese beiden gleichen und einander entsprechenden Ausgangsmengen wurden dann sowohl nach der Methode von ZIMMERMANN als auch nach HAWK, OSER und SUMMERSON gleichlaufend auf ihren 17-K-St-Gehalt untersucht.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen einander gegenübergestellt. Zur besseren Übersicht wurde eine Zweiteilung der ermittelten Ergebnisse vorgenommen. Diejenigen Meßergebnisse, bei denen die nach HAWK, OSER und SUMMERSON ermittelten 17-K-St-Werte zwischen 0 und 7 mg/24 Std. liegen, sind in der Tabelle I aufgeführt, während in der Tabelle II die über 7 mg/24 Std. liegenden 17-K-St-Werte zusammengefaßt sind.

TABELLE I

Patient	24 Std. -Ausscheidung nach HAWK, OSER, SUMMERSON	24 Std. -Ausscheidung nach ZIMMERMANN
1	3,7 mg	7,6 mg
2	5,4	10,2
3	4,2	8,6
4	5,0	9,2
5	4,0	6,4
6	3,6	7,2
7	6,3	14,6
8	1,5	3,2
9	6,4	13,2
10	5,9	12,2
11	4,1	8,4
12	5,4	10,3
13	5,4	10,5
14	6,5	12,8
15	6,3	11,6
16	5,8	11,2
17	5,4	9,5
18	1,1	2,4
19	6,8	14,4

In der vorliegenden Tabelle I sind die nach HAWK, OSER, SUMMERSON ermittelten 17-K-St-Werte zusammengefaßt, die jeweils unter 7 mg liegen. Dabei zeigt sich, daß sie durchwegs ungefähr die Hälfte der nach ZIMMERMANN gemessenen Werte betragen.

TABELLE II

Patient	24 Std. -Ausscheidung nach HAWK, OSER, SUMMERSON	24 St. -Ausscheidung nach ZIMMERMANN
1	11,6 mg	29,6 mg
2	11,8	31,0
3	9,7	17,6
4	10,2	26,0
5	7,9	19,3
6	8,2	21,5
7	10,4	29,5
8	8,2	17,3
9	8,6	18,7
10	9,7	31,2
11	7,9	19,2
12	9,1	26,7
13	10,7	30,4
14	8,2	18,0
15	10,8	27,7
16	9,4	25,4
17	11,3	31,6
18	8,7	22,5
19	10,2	28,5
20	7,6	16,8
21	9,5	28,0
22	10,6	31,7
23	7,9	19,3
24	10,3	31,0
25	7,9	18,2
26	8,4	19,7
27	10,4	30,4
28	8,9	26,6
29	11,2	29,3
30	8,1	21,5
31	7,5	16,4

Die in der Tabelle II zusammengefaßten 17-K-St-Werte nach HAWK, OSER und SUMMERSON liegen jeweils über 7 mg und betragen hier etwa ein Drittel der nach ZIMMERMANN gemessenen Werte.

Besprechung der Ergebnisse eigener Untersuchungen

Bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse ist auffallend, daß bei niedrigem 17-Ketosteroid-Gehalt des Urins die jeweils gefundenen 17-K-St-Werte nach der amerikanischen Methode im Durchschnitt die Hälfte der nach ZIMMERMANN bestimmten Werte betragen. (Siehe Tabelle I) Bei höheren Ausscheidungswerten verschiebt sich das Verhältnis dergestalt, daß die nach HAWK, OSER und SUMMERSON erfaßten Werte nur etwa ein Drittel betragen. (Siehe Tabelle II) Berücksichtigt man beim kritischen Vergleich der in eigenen Untersuchungen gefundenen 17-Ketosteroid-Werte, die von den Autoren verschieden angegebenen Normalwerte - (ZIMMERMANN: 10-34 mg/24 Std.; HAWK, OSER u. SUMMERSON: 0-14 mg/100 cm³) - so gelangt man zu der Überzeugung, daß bei niedrigem 17-K-St-Gehalt des 24 Stunden-Urins beide hier angewandten Methoden die ausgeschiedenen 17-Ketosteroide gleichermaßen erfassen, da ja bei diesen Patienten mit geringer Ausscheidung die gefundenen 17-K-St-Werte im Verhältnis den von den Autoren angegebenen Normalwerten entsprechen. Mit anderen Worten: Die nach HAWK, OSER und SUMMERSON bestimmte 17-Ketosteroid-Menge beträgt bei relativ niedriger 17-K-St-Ausscheidung ungefähr die Hälfte der nach ZIMMERMANN erfaßten Werte. Dies entspricht den von den Autoren als 24 Std. -Durchschnittsausscheidung angegebenen 17-K-St-Werten, 0-14 mg/100 cm³ bzw. 10-34 mg/24 Std., wobei die von amerikanischen Autoren angegebenen Durchschnittswerte ebenfalls ungefähr die Hälfte der von ZIMMERMANN angegebenen Werte betragen. (Die Tatsache, daß H. O. S. die Durchschnittsausscheidung im Gegensatz zu Z. in mg/100 cm³ berechnen, und nicht pro 24 Stunden, spielt hier nur eine untergeordnete Rolle, da 100 cm³ ungefähr einer 24-Std. -Urinmenge entspricht.)

Aus der Tabelle II geht weiter hervor, daß bei höherem 17-K-St-Gehalt mit der Methode nach ZIMMERMANN sehr hohe Werte erfaßt wurden. Die Frage, ob dies technisch bedingt ist oder ob hier auch biologische Faktoren mitwirken, kann nicht restlos beantwortet werden. Es scheint jedoch hier die uneingeschränkte Erfassung der Gesamt-17-Ketosteroid-Ausscheidung eine nicht unbeachtliche Rolle zu spielen. Die Möglichkeit einer genaueren Erfassung der 17-Ketosteroide, die als Abbauprodukte der Androgene bzw.

des Testosterons in Frage kommen, ist mit der Methode nach HAWK, OSER und SUMMERSON gegeben. Es handelt sich hier um Androsteron und dessen Isomere, die in erster Linie den zu messenden tiefen blauen Farbton hervorrufen. Da nach Testosteron-Gaben ca. 45 % als Androsteron und dessen Isomere im Urin erscheinen, spielt die Erfassung dieser Steroide bei der Kontrolle der Therapie bei Fertilitätsstörungen eine wesentliche Rolle. Leider hat diese Methode jedoch den Nachteil, daß ihr Normbereich bei 0 beginnt, wodurch die Erfassung unterschwelliger 17-K-St-Ausscheidungen, wie sie durch eine evtl. falsch dosierte Hormontherapie hervorgerufen werden können, nicht möglich ist. Eine Verbesserung dieses Verfahrens zur Erfassung auch kleinster quantitativer 17-K-St-Werte könnte u. U. von großem Nutzen sein.

Technisch gesehen, hat die Methode nach HAWK, OSER und SUMMERSON gegenüber der deutschen Methode den Vorteil eines kürzeren Arbeitsganges. Außerdem erlaubt sie durch das Arbeiten mit dem Spektrophotometer ein genaueres Ablesen der extrahierten 17-Ketosteroide.

Als Kontrollverfahren bei einer Hormon-Therapie sind jedoch beide Methoden in der bisherigen und hier beschriebenen Form kaum geeignet. Die Methode nach ZIMMERMANN erscheint deswegen nicht verwendbar, weil mit ihr die 17-Ketosteroide zu weitgehend erfaßt werden und dadurch nicht nur die Abbauprodukte der Androgene bestimmt werden, sondern zwangsläufig auch die als Stoffwechselprodukte der Nebennierenrindenhormone ausgeschiedenen 17-Ketosteroide.

Die Methode nach HAWK, OSER und SUMMERSON, die in dieser Hinsicht unsere Forderungen teilweise erfüllt, ist jedoch deshalb als Kontrollmethode der Therapie bei Fertilitätsstörungen ungeeignet, weil mit ihr, wie bereits erwähnt, gerade die durch eine evtl. falsch dosierte Hormon-Therapie verursachten unterschwelligen 17-Ketosteroid-Ausscheidungen nicht erfaßt werden können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach kurzer Einleitung werden im ersten Teil der Arbeit die gonadotropen Hormone hinsichtlich ihres Vorkommens, ihrer chemischen Struktur, Gewinnung und Darstellung, sowie ihrer biologischen Wirkungsweise eingehend abgehandelt. Sowohl die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, als auch die extrahypophysären Gonadotropine werden einer genauen Betrachtung unterzogen.

Der folgende Abschnitt wird der Gonadotropintherapie bei männlichen Fertilitätsstörungen gewidmet. Auf die Wichtigkeit einer genauen Diagnostikstellung vor Beginn einer Hormon-Therapie wird hingewiesen und in diesem Zusammenhange "Chorion-Gonadotropintest", "Hodenbiopsie" und "Gonadotropingehalt des Harns" näher besprochen. Anschließend folgt ein kurzer Überblick über klinisch bereits erprobte Gonadotropinprodukte. Therapievorschläge verschiedener Autoren werden angeführt und das Kapitel mit der Besprechung der Antikörper abgeschlossen.

Auf die Gefahren mit denen eine Hormontherapie verbunden ist, wird in einem weiteren Abschnitt ausführlich hingewiesen und vor wahlloser therapeutischer Anwendung der verschiedenen Hormonprodukte gewarnt.

Verschiedene Kontrollmethoden der Hormontherapie werden im folgenden Kapitel erwähnt und auf die Methoden der Gonadotropin- bzw. 17-Ketosteroid-Bestimmung im Harn näher eingegangen.

In eigenen Untersuchungen wurde bei 50 männlichen Versuchspersonen mittels zweier verschiedener Methoden der 17-Ketosteroidgehalt des Urins bestimmt und die Ergebnisse einer kritischen Betrachtung unterzogen.

Zusammenfassend kann die amerikanische Methode als Kontrollmethode der Therapie bei Fertilitätsstörungen keinesfalls als geeignet angesehen werden, da mit ihr keine durch eine evtl. falsch dosierte Hormontherapie verursachten unerschwelligen 17-Ketosteroid-Ausscheidungen erfaßt werden können, wenn sie auch möglicherweise in erster Linie nur die androgen-bedingten 17-Ketosteroide erfaßt. Die Original-Methode ZIMMERMANNs,

die zwar durch therapeutische Hormongaben verursachte unter der Norm liegende 17-Ketosteroid-Werte erfaßt, muß jedoch auch als unzulänglich angesehen werden, da mit ihr eine genaue Differenzierung der ausgeschiedenen 17-Ketosteroide nicht möglich ist.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Privat-Dozent Dr. R. Doepfmer für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates zu danken.

Herrn Professor Dr. H. Schuermann danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Den Herren Dr. K. Gregorczyk und Dr. O. Hornstein sage ich besonderen Dank für wertvolle Hinweise bei der Bearbeitung des mir gestellten Themas.

LITERATURVERZEICHNIS

- ASCHHEIM, S. , ZONDEK, B. : "Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren". Klin. Wschr. 6, 1322 (1927)
- "Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons." Klin. Wschr. 7, 1404 (1928)
- ASTWOOD, E. F. : Zit. nach Noble, Plunkett
- BRADBURY, I. T. , BROWN, W. E. ; GRAY, L. A. : Recent Progress in Hormon Research Acad. Press, inc. Publ. N. Y. V 151 (1950)
- BIBEN, R. L. , GORDAN, G. S. : "Familial hypogonadotropic eunuchoidism. J. Clin. End. 15, 931 (1955)
- BROWN, I. S. L. , VENNING, E. M. : "The effect of intramuskular injection of gonadotropin substances on the corpus luteum phase of the human menstrual cycle." Am. J. Physiol. 123, 26 (1938)
- CATCHPOLE, H. R. , HAMILTON, I. B. , HUBERT, G. R. : "Effect of male hormone therapy on urinary gonadotropins in man." J. Clin. Endocrin 2, 181 (1942)
- CHARNY, C. W. : "The endocrin treatment of male sterility." Clinics, Vol. V, No 4, (1947)
- CLAESSON, L. , HÖGBERG, B. , ROSENBERG, T. , WESTMAN, A. : Acta endocr. , Copenhagen 1, 1 (1948)
- COLE, H. H. , GOSS, H. : Zit. nach Noble, Plunkett
- COLE, H. H. , HART, G. H. : "The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat." Amer. J. Physiol. 93, 57 (1930)
- EVANS : Zit. nach Werth
- FEVOLD, H. L. : Zit. nach Noble, Plunkett
- GETZOFF, P. L. : "Clinical evaluation of testicular biopsy and the rebound phenomenon." Fert. and Steril. 6, 465 (1955)

- GREEP, R. O., van DYKE, H. B., : "Separation in nearly pure form of
CHOW, B. F. luteinizing and follicle stimulating hor-
mones of the pituitary gland." J. of
Biol. Chem. 133, 289 (1940)
- HAGEDORN, H. : "Ist die Behandlung von Fertilitätsstörun-
gen beim Manne erfolgversprechend?"
Die Medizinische Nr. 45 (1952)
- HARRISON, J. H. : "Androgen, gonadotrophin and steroid
excretion in man before and after castra-
tion and adrenalectomy."
J. Urol. 73, 580 (1955)
- HAWK, OSER, SUMMERSON : "A new colore reaction of androsteron
and related compounds." Endocrinology,
30, 1037 (1942)
- HECKEL, N. J., ROSSO, W. A., : "Spermatogenic rebound phenomen after
KESTEL, L. administration of testosteronepropionat."
J. Clin. Endocrin. 11, 235 (1951)
- HOHLWEG, W. : "Probleme der konträren Sexualhormon-
Therapie." Z.f. Med. 17 (1952)
- JORES, A. (1) : "Krankheiten der Hypophyse und des
Hypophysenzwischenhirnsystems." Handb.
d. Inn. Med. VII/2, 8 (1955)
- JORES, A. (2) : "Die Hodeninsuffizienz." Handb. d. Inn.
Med. VII/2, 306 (1955)
- JORES, A. (3) : "Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten."
Handb. d. Inn. Med. VII/1, 299 (1955)
- JORES, A., NOWAKOWSKI, H. : "Diagnose und Therapie der Keimdrüsen-
insuffizienz." Wien. Z. Inn. Med. 35, 97
(1954)
- JUNCK, E. C., BROWN, W. E. : "Human pituitary gonadotropin for clini-
cal use: Preparation and lack of anti-
hormon formation." Fert. and Steril. 3,
224 (1952)
- KATZMANN, P. A., : "The preparation of chorionic gonadotro-
GODFRID, M., CAIN, G. K., pin by chromatographic adsorption."
DOISY, E. A. J. of Biol. Chem. 148, 501 (1943)
- KATZMANN, P. A. u. Mitarb. : Zit. nach Taubert und Weiller

- KIDO, J. : "Die menschliche Placenta als Produktionsstätte des sog. Hypophysenvorderlappenhormons." Zbl. Gynäk. 61, (2) 1551 (1937)
- KLINEFELTER, H. F., ALBRIGHT, F., GRISWOLD, G. C. : "Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in the urin in endocrinological diagnosis." J. of Clinical Endocrinology Vol. 3, No 10, 529 (1943)
- LAUDAHN, G. : "Über die Bedeutung der Bestimmung der Total-17-Ketosteroide im Harn für die innere Klinik." Z. inn. Med. 9, 339 (1954)
- LI, CH. , H. : "The chemistry of gonadotropic hormones Vitamines and Hormones Bd. VII Acad. Press. Inc. Pub. NY (1949)
- LI, CH. H. , SIMPSON, M. E. , EVANS, H. M. : Zit. nach Werth
- LYON, R. A. , SIMPSON, M. E. , EVANS, H. M. : Zit. nach Noble, Plunkett
- MADDOCK, W. O. : "Antihormon formation complicating pituitary gonadotropin therapy in infertile men." J. of clin. Endocrin. 9, 213 (1949)
- MADDOCK, W. O. , NELSON, W. O. : "The effects of chorionic gonadotropin in adult men." J. of Clin. Endocrin. and Metabol. 12, 985 (1952)
- v. MASSENBACH, W. , v. EICKSTEDT, K. W. : "Untersuchungen über den Nachweis gonadotroper Hormone mit der Ultrafiltration. Arch. f. Gynäkologie 34, 84 (1956)
- MEITES, J. , SGOURIS, I. T. : Endocrinology 55, 530 (1954)
- MERCK, E. : "Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn." Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden 160 (1954)
- NELSON, W. O. : Zit. nach Noble, Plunkett
- NOBLE, R. L. , PLUNKETT, E. R. : "Biology of the gonadotrophins." Brit. Med. Bull. Vol. 11, No 2, 98 (1955)
- PHILLIP, E. : "Die hormonale Wirkung der Plazenta." Dtsch. Med. Wschr. 58, 217 (1932)

- PINCUS, S. : "A new color reaction of androsteron and related compounds." Endocrinology, 30, 1037 (1942)
- PRADER, A. : "Hypogonadismus beim Knaben." Schweiz. Med. Wschr. 85, 737 (1955)
- RIMINGTON, C.,
ROWLANDS, I. W. : "Serum gonadotrophin." Biochem. J. 38, 54 (1944)
- RIDDLE, O., BATES, R. W. : Zit. nach Noble, Plunkett
- ROWLANDS, I. W.,
SHARPEY-SCHAFER, E. P. : Zit. nach Noble, Plunkett
- RUSSEL, M. : "Can male infertility be prevented? Major causes and therapy." Fert. and Steril. 5, 256 (1954)
- SCHERING, A. G. : "Die Hormontherapie in der Praxis." Erich Blaschker Verl. Berlin (1953)
- SCHREUS, H. Th., RUHRMANN, H. : "17-Ketosteroidausscheidung im Urin nach Zufuhr androgener Hormone." I. Mitt. Die Medizinische 1672-1675 (1954, II. Mitt. Dermat. Wschr. 131, 97 (1955), III. Mitt. Z.f. Hautkr. 21, 29 (1956)
- SHEDLOWSKI, T., ROTHEN, A.,
GREEP, R. O., van DYKE, H. B.,
CHOW, B. F. : Zit. nach Werth
- SOFFER, L. T. : Diseases of Endocrine Glands, Philadelphia 1951
- STRICKER, P., GRUETER, F. : Zit. nach Werth
- TAUBERT, M., WEILLER, O. : "Chromatographische Gonadotropingewinnung." Klin. Wschr. 34, 84 (1956)
- TOLIN : Zit. nach Werth
- TSCHUMI, R. : "Zur Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen." Gynec. 135, 87 (1953)
- VINCKE, E. : "Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung." (Dritter Teil) S. 112 (1945)
- "Die Gonadotropine." Erstes Symposium, Endokrinologie S. 128 (1953)

- VOIGT, K. D., SCHROEDER, W., : "Untersuchungen zur Ausscheidung von
BECKMANN, I., ROSENKILDE, H. 17-Ketosteroiden und Corticoiden bei
Gesunden und unter pathologischen Be-
dingungen." Dtsch. Arch. Klin. Med.
202, 1-25 (1955)
- WERTH, G. : "Die gonadotropen Hormone."
Arzneimittelforschung 8, 409 (1955);
12, 735 (1955); 2, 79 (1956)
- WIEGAND, M. : "Über den Einfluß der Ovarialfunktion
auf die laktogene Wirkung der Hypophyse."
Arch. Gynäkol. 165, 149 (1937)
- ZAHLER, H. : "Über die Wirkung verschiedener Gaben
von Testosteronpropionat auf den Ratten-
hoden." Virchows Arch. 312, 138 (1944)
- ZIMMERMANN, W. : "Eine Farbreaktion der Sexualhormone
und ihre Anwendung zur quantitativen
colorimetrischen Bestimmung."
Hoppe Seylers Zschr. physiol. Chemie
233, 257 (1935)
- "Colorimetrische Bestimmungen der
Keimdrüsenhormone." Hoppe Seylers
Zschr. physiol. Chemie 245, 47 (1936)
- ZIMMERMANN, W., : "Die Eliminierung störender Chromogene
ANTON, H-U., PONTIUS, D. bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide
mit m-Dinitrobenzol." Hoppe Seylers
Zschr. physiol. Chemie 289, 91 (1952)
- ZONDEK, B. : "Über die Hormone des Hypophysenvor-
derlappens." Klin. Wschr. 91, 1207
(1930)
- ZONDEK, B., SULMAN, F. : "The antigonadotropic faktor."
Baltimore, Williams & Wilkins Co. (1942)

LEBENS LAUF

Am 6. Oktober 1931 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Emil Hannwacker und dessen Ehefrau Marianne in Schweinfurt geboren.

Von April 1938 bis Juli 1942 besuchte ich die Volksschule in Schweinfurt und trat im September 1942 in die dortige Oberrealschule für Knaben ein. Nach neunjährigem Besuch dieser Schule legte ich im Juni 1951 die Reifeprüfung ab. Vom Wintersemester 1951/52 bis zum Wintersemester 1955/56 studierte ich an der Julius Maximilians-Universität Würzburg. Am 19. Dezember 1956 erhielt ich meine Approbation als Zahnarzt.

Zur Zeit bin ich als Volontär an der Universitäts-Klinik und Poliklinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten in Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Emil Hannwacker

